



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap

Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Histiocytära neoplasier hos hund

Hannah Olsson

*Uppsala
2018*

*Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen
Delnummer i serien: 2018:65*

Histiocytära neoplasier hos hund

Histiocytic neoplasias in dogs

Hannah Olsson

Handledare: Fredrik Södersten, BVF

Examinator: Maria Löfgren, BVF

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2018

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2018:65

Elektronisk publicering: <https://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: histiocytärt sarkom, histiocytom, hematofagocytärt histiocytärt sarkom, Langerhans cell-histiocytos, tumör, histiocytt, dendritisk cell, makrofag, hund

Keywords: histiocytic sarcoma, histiocytoma, hemophagocytic histiocytic sarcoma, Langerhans cell histiocytosis, tumor, histiocyte, dendritic cell, macrophage, dog

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	4
Histiocyter	4
<i>Dendritiska celler</i>	4
<i>Makrofager</i>	6
<i>Histiocytära cellers ursprung</i>	7
Neoplasier	7
<i>Kutant histiocytom</i>	7
<i>Kutan Langerhan's cell-histiocytos</i>	9
<i>Histiocytärt sarkom</i>	9
<i>Hematofagocytärt histiocyärt sarkom</i>	11
Diskussion	12
Litteraturförteckning	15

SAMMANFATTNING

Den här litteraturstudien ämnar undersöka om de olika histiocytära neoplasier har ursprung i olika celltyper och om det kan förklara skillnaderna i malignitet hos tumörerna. Histiocyter är ett gemensamt namn för makrofager samt de flesta dendritiska celler. De har en viktig funktion för att immunförsvaret ska fungera korrekt. De känns bland annat igen immunohistokemiskt genom sitt uttryck av MHC II. De olika typerna av histiocyter kan skiljas från varandra genom att varje celltyp har utmärkande ytmolekyler. Langerhans celler uttrycker E-cadherin och makrofager uttrycker CD11d. Det har ännu inte hittats någon tydlig markör för interstitiella dendritiska celler. Dessa skillnader i uttryck av ytmolekyler kan användas för att diagnosticera histiocytära tumörsjukdomar korrekt. I denna litteraturstudie har det visat sig att kutant histiocytom och kutan Langerhans cell-histiocytos uttrycker E-cadherin, vilket tyder på att de har ursprung i Langerhans celler. Hematofagocytära histiocytära sarkom är positiva för CD11d, vilket gör det troligt att de har utvecklats ur makrofager. Histiocytära sarkom har visats ha ursprung i dendritiska celler genom sitt uttryck av MHC II, CD11c, CD1 och CD45. Däremot kan inte exakt undergrupp av dendritisk cell bestämmas.

Skillnaderna i malignitet för de olika tumörsjukdomarna kan sannolikt förklaras av att de har olika cellulära ursprung. Kutant histiocytom och kutan Langerhans cell-histiocytos har den lägsta dödligheten, vilket skulle kunna förklaras av att de har ursprung i den celltyp som har mest begränsad utbredning i kroppen. Histiocytära sarkom utvecklas ur någon typ av dendritiska celler som finns i de flesta organ. Dessa tumörer stör livsviktiga funktioner och drabbade hundar har därmed låg chans till överlevnad. Den allvarligaste av histiocytära tumörer, som ger kortast överlevnad hos individen, är det hematofagocytära histiocytära sarkomet med sitt ursprung i makrofager. Detta beror inte så mycket på tumörens lokalisering utan snarare på tumörcellernas förmåga att fagocytera erythrocyter. Detta leder till en kraftig anemi, vilket troligen är den mest bidragande faktorn till den snabba och dödliga utgången.

SUMMARY

This literature study aims to investigate whether the different histiocytic neoplasias originates from different cell types and if that can explain the differences in malignancy in the tumors. Histiocytes is a common name for macrophages and most of the dendritic cells. They have an important role for the correct function of the immune defense. They can be recognized immunohistochemically by their expression of MHC II. The different types of histiocytes can be differentiated from each other through the unique expression of surface molecules for each cell type. Langerhans cells express E-cadherin and macrophages express CD11d. A clear marker for interstitial dendritic cells has not yet been found. These differences in expression of surface molecules can be used to correctly diagnose histiocytic tumors. In this literature study it has become clear that cutaneous histiocytomas and cutaneous Langerhans cell histiocytosis express E-cadherin, which implies that their origin is in Langerhans cells. Hemophagocytic histiocytic sarcomas are positive for CD11d, which makes it likely that they have originated from macrophages. Histiocytic sarcomas have been shown to originate from dendritic cells through their expression of MHC II, CD11c, CD1 and CD45. However, the exact subpopulation of dendritic cells can not be determined.

The different tumors have slightly different origins, which could probably explain the differences in malignancy for the different diseases. Cutaneous histiocytomas and cutaneous Langerhans cell histiocytosis have the lowest mortality rates, which could be explained by them originating from the subpopulation with the most limited distribution in the body. Histiocytic sarcomas develop from dendritic cells which are present in most organs. These tumors disturb essential functions and affected dogs therefore have a low chance of survival. The most serious of these tumors, with the shortest survival time, is the hemophagocytic histiocytic sarcomas. The localization of the tumors is not the most important aspect for this, but rather the fact that the tumorcells can phagocyte erythrocytes. This leads to excessive anemia, which probably is the most contributing factor to the quick and lethal end result.

INLEDNING

Det finns ett antal tumörsjukdomar hos hund som utgår från histiocyter (Maxie Grant, M. & Jubb, K.V.F., 2007). Histiocyter, vilka är en del av immunförsvaret, inbegriper makrofager och de flesta dendritiska celler (Cline, M.J., 1994). Det har visat sig att histiocyterna har ursprung i samma typ av stamcell, vilken uttrycker ytmolekylen CD34 (Merad, M., Ginhoux, F. & Collin, M. 2008). Denna typ av precursorcell kan utvecklas till makrofager, Langerhan's celler och interstitiella dendritiska celler. Histiocyter finns i hela kroppen. Langerhan's celler återfinns i epitelet i huden, mag-tarm-kanalen, respiratoriska organ, och reproduktionsorgan. De interstitiella dendritiska cellerna finns runt blodkärl i nästan alla organ förutom hjärnan. Även makrofager återfinns i de flesta organ (Tizard, I. R., 2012).

Det finns några olika typer av tumörer med ursprung i histiocyter. Två benigna varianter: kutant histiocytom och kutan Langerhan's cell-histiocytos, och två maligna varianter: histiocytärt sarkom och hematofagocytärt histiocytärt sarkom (Moore, P.F. 2014). Tumörer som utgår från histiocyter har länge varit svåra att identifiera, men i och med möjligheten att använda antikroppar för att påvisa olika ytmolekyler har det blivit lättare (Cline, M.J., 1994).

Denna litteraturstudie kommer att ge en översikt över de ingående cellerna och över de histiocytära tumörsjukdomarna. Den kommer behandla de ytmolekyler som är viktiga för identifieringen av cellerna och därmed tumörerna. Litteraturstudien är inriktad på dessa tumörsjukdomar hos hund, även om de kan förekomma hos fler djurslag. Det som undersöks är om de olika tumörerna utgår från olika celler, och om det kan förklara skillnaderna i malignitet.

MATERIAL OCH METODER

Till bakgrundsfakta har läroböcker använts. För att hitta relevant fakta har sökningar gjorts i primo och google scholar. Sökord har då varit "histiosarcoma canine", "origin of dendritic cell", "methods of identifying dendritic cells", "methods of identifying macrophages cd11d", "Langerhans cell canine", "Langerhans cell dog". Övriga artiklar har hittats genom de referenser som funnits i de artiklar som erhållits via dessa sökningar.

LITTERATURÖVERSIKT

Det finns flera olika typer av histiocytära neoplasier. Det finns allt från benigna varianter som orsakar mindre allvarlig sjukdom, till maligna varianter med mycket kort överlevnadstid. Gemensamt för dessa sjukdomar är att de utgår från histiocyter (Maxie Grant, M. & Jubb, K.V.F., 2007).

Histiocyter

Med histiocyter avses en grupp celler som utgör en komponent i immunförsvaret. Till histiocyter räknas de flesta dendritiska cellerna samt makrofager (Cline, M.J., 1994). De dendritiska celler som inte hör till histiocyterna är de med ursprung i lymfoida precursorceller (Favara, B. E. *et al.*, 1997). Histiocyterna har ett gemensamt ursprung i CD34+-stamceller (Merad, M., Ginhoux, F. & Collin, M., 2008).

De flesta studier om histiocyter tycks vara baserade på mus och människa, och inte på hund. De som hittats med hunden som utgångspunkt har dock varit konsistenta med övriga artiklar.

Dendritiska celler

Dendritiska celler beskrevs först på 70-talet av Steinman, R. M. och Cohn, Z. A. (1973). De utförde en morfologisk beskrivning av cellerna, som de såg skilde sig kraftigt i utseendet från de redan kända immuncellerna. Cellerna hade mycket cytoplasma som formade sig som långa, fingerlika utskott. De fann då att namnet "dendritiska" celler skulle passa bra på denna cellpopulation. Dessa utskott kunde sträckas ut och dras tillbaka, samt anta nya former. De kunde inte påvisa någon fagocytär aktivitet hos dessa celler. De fann att cellerna hade en stor nukleol. De undersökte mjälte, lymfknutor och peyerska plaque och fann dendritiska celler i dessa organ och strukturer.

Man kan dela in dendritiska celler i undergrupperna interstitiella dendritiska celler och Langerhans celler (Tizard, I. R., 2012). De interstitiella dendritiska cellerna kan vidare delas in i en mängd undergrupper, däribland dermala interstitiella dendritiska celler (Merad, M., Ginhoux, F. & Collin, M., 2008) vilka behandlas nedan.

Funktion

Dendritiska cellers normala funktion är att känna igen och initiera en immunrespons mot invaderande mikroorganismer. De kan göra det på flera sätt. Dels kan de fungera som vaktpostceller, vilket innebär att de reagerar på PAMP:s och därefter frisätter cytokiner. Detta bidrar till att aktivera det medfödda immunförsvaret. Dels är de professionella antigenpresenterande celler (APC:s), vilket betyder att de kan fagocytera antigen och processa det för att sedan effektivt visa det för T-celler, och ibland B-celler. Detta startar det adaptiva immunförsvaret. De dendritiska cellerna använder MHC II för att visa upp antigenet på

cellytan. De kan även styra om immunförsvaret ska bli antikroppsmedierat eller cellmedierat. De dendritiska cellerna är mer effektiva på att visa antigen jämfört med andra APC:s. De kan även hantera många fler slags antigen, exempelvis från döda mikroorganismer. Dendritiska celler är de enda APC:s som kan visa antigen för naiva T-celler vilket får dem att mogna och på så sätt initiera ett adaptivt försvar mot nya mikroorganismer (Tizard, I. R., 2012).

Mikroskopiskt utseende

Dendritiska celler har ofta en liten cellkropp med många och långa cytoplasmatiska utskott. Dessa kallas dendriter. Utskottens uppgift är att fånga upp invaderande mikroorganismer, vilket underlättas av stor cellyta. Dessutom är den stora cellytan fördelaktig när den dendritiska cellen migrerat till lymfknutan och ska visa upp det infångade antigenet för många T-celler, för att sedan aktivera den mest passande T-cellen (Tizard, I. R., 2012).

Undergrupper

Dendritiska celler finns i hela kroppen. De flesta är belägna strax under kroppsytorna där risken för invasion är störst (Tizard, I. R., 2012). Langerhans celler finns i epidermis. Langerhans celler kan genereras på tre sätt. Dels från CD34+ stamceller. Dels kan de dela sig i huden vid *steady state*. Dels kan de genereras från monocyter i närvaro av inflammatoriska cytokiner. Langerhans celler finns i alla typer av flerskiktat epitel (Merad, M., Ginhoux, F. & Collin, M., 2008). Interstitiella dendritiska celler finns perivaskulärt i de flesta organ, förutom i hjärnan. De finns dock i meningerna och plexus choroideus (Moore, P.F. 2014). Dermala dendritiska celler finns i dermis (Merad, M., Ginhoux, F. & Collin, M., 2008).

Ytmolekyler

Dendritiska celler kan identifieras via deras ytmolekyler. Gemensamt för alla dendritiska celler är deras uttryck av CD45 och MHC II (Freudenthal, P.S. och Steinman R.M. 1990; Ito, T. *et al.*, 1999). De dendritiska cellerna uttrycker få eller inga av de typiska markörerna för B- och T-celler, exempelvis FcR och C3R. De uttrycker inte heller för makrofager typiska markörer, exempelvis CSF-1. De skiljs från monocyter genom påvisandet av höga nivåer av ICAM-1 och LFA-3 samt låga nivåer av FcR, C3R, CD11b, CSF-1R (Freudenthal, P.S. & Steinman, R.M. 1990). Ytterligare studier har gjorts för att identifiera ytmolekyler hos dendritiska celler. I en studie gjord av Ricklin, M., Roosje, E. och Summerfield, P. (2010) fann de att dendritiska celler i huden (både Langerhans celler och dermala interstitiella dendritiska celler) uttryckte MHC II, CD1, CD11b, CD11c och CD80. MHC II, CD1 och CD80 uttrycktes av alla dendritiska celler. CD11b uttrycktes av vissa dermala dendritiska celler. CD11c uttrycktes av de flesta dendritiska celler, både Langerhans celler och dermala dendritiska celler, dock inte av alla. Van Der Vieren *et al.* (1995) har undersökt CD11-familjen specifikt. De fann att CD11a uttrycks av de flesta myeloida celler, medan de övriga CD11-molekylerna hade mer specifika uttryck. CD11b hittades främst på granulocyter. CD11c uttrycktes framför allt av dendritiska celler. De var bland de första att undersöka

CD11d, vilken de kallade alfa-d. Denna ytmolekyl behandlas under avsnittet om makrofager. Van Der Vierens *et al.* (1995) slutsatser stöds av Danilenko, D. M., *et al.* (1995), som har visat liknande resultat angående CD11-familjen.

Langerhans celler känns igen genom att de utöver de gemensamma markörerna för dendritiska celler även uttrycker E-cadherin (Merad, M., Ginhoux, F. & Collin, M., 2008). Langerhans celler har flera gånger visats uttrycka E-cadherin, medan dermala dendritiska celler har visats inte göra det (Larregina, A. *et al.*, 2001). Andra viktiga markörer för Langerhans celler är CD1a, CD11c, CD33, CD13, CD1c, CD2, CD49c, CD95, CD45RO, CD11b och E-cadherin (Ito, T. *et al.*, 1999).

Dendritiska celler hos hund

Dendritiska celler har visats finnas dermalt och epidermalt hos hund vid atopiska tillstånd (Olivry, T. *et al.*, 1996). Dendritiska celler som anses vara Langerhans celler har också isolerats från hund med hjälp av CD1a-antikroppar och immunomagnetisk separation (Peters, S.M. *et al.*, 2016).

Makrofager

Makrofager finns i de flesta organ i kroppen. De är viktiga för ett fungerande immunförsvar, samt läkande processer i vävnader. Även makrofager kan delas in i många olika undergrupper (Tizard, I. R., 2012).

Funktion

Makrofager har många funktioner, bland annat fungerar de som vaktpostceller och kan fagocytera invaderande mikroorganismer. De kan även bryta ner döda delar av vävnaden för att underlätta läkeprocessen och fungera som APC (Tizard, I. R., 2012).

Mikroskopiskt utseende

I lösning är makrofager runda till formen, medan de i vävnad kan bilda utskott och ha oregelbunden form. Dess kärna är rund eller bönformad (Tizard, I. R., 2012).

Undergrupper

Makrofager har många olika funktioner och kan delas in i flera undergrupper. Omogna makrofager i blodet kallas monocyter. När de tar sig ut i vävnaden mognar de och kallas då makrofager. De finns i stora mängder i mjältens sinusoider, liksom i benmärg och lymfknutor. Makrofager i levern kallas Kupfer celler och de som finns i hjärnan kallas mikroglia. I lungornas alveoler finns alveolära makrofager och i kapillärerna i lungan finns pulmonära intravaskulära makrofager (Tizard, I. R., 2012).

Ytmolekyler

Som tidigare nämnt är påvisandet av specifika ytmolekyler viktiga för identifiering av celltyper. Enligt Bain C. C. *et al.* (2014) uttrycker makrofager MHC II. Van Der Vieren *et al.* (1995) var tidiga med att undersöka CD11d (som de kallade alfa-d). De fann att denna ytmolekyl framför allt uttrycktes på makrofager. CD11d sågs även hos enstaka dendritiska celler, men var betydligt vanligare på makrofager. De menar vidare att CD68 är en viktig makrofag-markör. Celler som uttryckte CD68 var även i hög grad positiva för CD11d. Även Danilenko D. M. *et al.*, (1995) har i en studie kommit fram till att CD11d uttrycks av makrofager. I deras studie fann de även att CD8+ lymfocyter uttryckte CD11d.

Histiocytära cellers ursprung

De histiocytära cellernas ursprung har länge diskuterats. Inaba K. *et al.* (1993) har i sin studie odlat fram både dendritiska celler och makrofager ur samma typ av precursorcell, vilken isolerades ur benmärg. Precursorn var MHC II-negativ, medan makrofagerna uttryckte låga nivåer av MHC II och de dendritiska cellerna uttryckte höga nivåer av molekylen. De använde tillväxtfaktorn GM-CSF för att odla fram de dendritiska cellerna. Denna studie visar alltså att dendritiska celler och makrofager har gemensamt ursprung.

Neoplasier

Det finns fyra typer av neoplasier som har ursprung i histiocyter. Två benigna varianter: kutant histiocytom och kutan Langerhan's cell-histiocytos, och två maligna varianter: histiocytärt sarkom och hematofagocytärt histiocytärt sarkom. (Maxie Grant, M. & Jubb, K.V.F., 2007)

Kutant histiocytom

Kutant histiocytom hos hund är en benign tumörtyp som utgår från Langerhans celler i epidermis. Denna tumörtyp är vanligast på unga individer, men förekommer även på äldre hundar. Tumören har setts hos de flesta raser. Predisponerade raser är tax, dobermann och cocker spaniel. Histiocytomen uppkommer oftast på huvud, öron och extremiteter. De förekommer oftast enskilda eller är få till antalet (Maxie Grant, M. & Jubb, K.V.F., 2007).

Förekomst

I en studie av Taylor, D.O.N.O., Dorn, C.R.R. och Luis, O.H.H. (1969) beskrevs tumören som en benign tumör då den inte är invasiv. De fann att tax och boxer hade signifikant högre risk att drabbas än andra raser. Hälften av de drabbade var under två år gamla. I undantagsfall sågs fler än en tumör per individ, och få av tumörerna återuppträdde efter regression.

Överlevnadsgraden för denna sjukdom är hög, ingen hund i deras studie dog på grund av denna sjukdom under studietiden.

Makroskopiska fynd

Tumörer av denna typ är oftast upp till två cm i diameter. Ibland kan de bli så stora som fyra cm. De är kupol-formade och det växer vanligen inget hår på de kutana histiocytomen (Taylor, D.O.N.O., Dorn, C.R.R. & Luis, O.H.H., 1969).

Mikroskopiska fynd och immunohistokemi

Kutana histiocytom hos hund har ofta en karaktäristisk histologi, vilken förändras alltefter att tumören tillbakabildas. Cellernas cytoplasma är stor och färgas jämnt. Deras kärnor kan ha varierande form, från runda till ovala eller njurformade. Kärnorna är 1,5-2 gånger så stora som erythrocyter. Ibland kan multinukleära celler ses. Anisokaryos och megalokaryos är sällsynt, däremot är graden av mitos hög. Cellerna är belägna under basalmembranet i huden. De är ofta kompakt packade djupt i dermis och lösare packat närmare epidermis. I cirka 30 % av sjukdomsfallen växer cellerna upp i epidermis. För att klassas som kutant histiocytom får de inte invadera intilliggande vävnad, till exempel blodkärl (Maxie Grant, M. & Jubb, K.V.F., 2007).

De ytmolekyler som histiocytomen uttrycker har undersökts i flera studier. Moore P.F. (2014) menar att vanliga markörer för tumören är CD1a, CD11a, CD11c, CD44, CD45, MCH II och E-cadherin. Vissa tumörceller uttryckte även CD11b och CD54. De uttryckte inte CD90 (=Thy-1) eller CD45RA. Baines, S.J., McInnes, E.F. och McConnell, I. (2008) fick liknande resultat i sin studie. De fann att E-cadherin, CD1b, CD11, CD45 och MCH I & II var viktiga markörer för kutant histiocytom hos hund.

Regression och behandling

När regression av tumören har påbörjats ses allt mer infiltration av lymfocyter, framför allt av CD8+ lymfocyter. Dessa får de tumöromvandlade Langerhan's celler att gå i nekros. En ulcererad tumör är ofta infiltrerad av neutrofiler. I slutfasen av regressionen kan lesionen misstas för ett icke-epiteliotropt lymfom, då det knappt finns några igenkännbara histiocyter kvar. Istället finns mest lymfocyter kvar. Dessa skiljs åt med hjälp av immunohistokemi (Maxie Grant, M. & Jubb, K.V.F., 2007).

Tumörerna undergår spontan regression och ulcererar då. Hos unga hundar leder det ofta till total läkning, medan de kan persistera längre hos äldre hundar. När knölarna ulcererar irriterar de hunden. Även om tumören tas bort kirurgiskt sker sällan någon återväxt, och det uppkommer sällan nya tumörer. I vissa fall sker spridning till regionala lymfknutor, men även dessa tumörer går i regression. Den spontana regressionen är karaktäristisk för de kutana

histiocytomen, även om dess mekanismer inte är klarlagda (Maxie Grant, M. & Jubb, K.V.F., 2007).

Kutan Langerhan's cell-histiocytos

Kutan Langerhans cell-histiocytos hos hund påminner om de kutana histiocytomen hos hund, med den stora skillnaden att den här typen av tumör genererar många fler lesioner. Detta leder till en mycket kraftig och allvarlig inflammation när många tumörer ulcererar samtidigt (Maxie Grant, M. & Jubb, K.V.F., 2007).

Förekomst

Tumörerna är främst belägna i huden, men kan även spridas djupt till underliggande vävnad och till dränerande lymfknutor. I ovanliga fall kan även inre organ drabbas. Det uppstår många tumörer hos varje drabbad individ, ibland flera hundra stycken, och de är ofta irriterande. Shar Peis är överrepresenterade att drabbas, men tumörformen kan även förekomma hos andra raser (Maxie Grant, M. & Jubb, K.V.F., 2007).

Makroskopiska fynd

Den makroskopiska bilden är lik den för de kutana histiocytomen med kupolformade, hårlösa lesioner (Maxie Grant, M. & Jubb, K.V.F., 2007).

Mikroskopiska fynd och immunohistokemi

Histologiskt är varje enskild lesion lik de som ses vid kutana histiocytom. Den största skillnaden histologiskt är att lesionen är större och att den kan sträcka sig djupare ner i vävnaden. Mikroskopiskt ses stora celler med mycket cytoplasma och stora kärnor. Anisokaryos kan ses, liksom multinukleära celler (Maxie Grant, M. & Jubb, K.V.F., 2007).

Karaktäristiska ytmolekyler för denna tumörtyp innefattar CD1a, CD11a, CD11c, CD44, CD45, MCH II och E-cadherin. Vissa tumörceller uttryckte även CD11b och CD54. De uttryckte inte CD90 (=Thy-1) eller CD45RA (Moore, P.F. 2014).

Regression och behandling

För att prognosen vid kutan Langerhans cell-histiocytos ska vara god bör regression av tumörerna påbörjas inom tio månader. Annars sker en så massiv ulceration, och därmed inflammation, av tumörerna att de flesta fall leder till avlivning. Avlivning är även en vanlig utgång om tumören har spridits till inre organ. I dessa fall ses framförallt peribronkiella lesioner i lungorna (Maxie Grant, M. & Jubb, K.V.F., 2007).

Histiocytärt sarkom

Histiocytärt sarkom kan uppträda som enskilda, lokaliserade tumörer eller som multipla, disseminerade tumörer. De har sitt ursprung i dendritiska celler. Det är inte klarlagt om den

disseminerade varianten består av en modertumör med många metastaser eller om den är multicentrisk. Histiocytärt sarkom karaktäriseras av snabb progression (Maxie Grant, M. & Jubb, K.V.F., 2007).

Hur disseminerat histiocytärt sarkom ska benämnas har länge diskuterats. Tidigare kallades detta ofta för malign histiocytos. På grund av risken för förväxling med den immunologiska sjukdomen reaktiv histiocytos har det fastställts att ett lämpligare namn är disseminerat histiocytärt sarkom (Favara, B E et al., 1997).

Förekomst

Tumörerna uppkommer främst i mjälte, lymfknutor, lungor, benmärg, hud, periartikulärt på benen och i centrala nervsystemet. Vissa raser är predisponerade att drabbas: bernese senn, golden retriever, labrador retriever, flat coated retriever och rottweiler. Då många organsystem kan vara drabbade visar sjuka hundar en rad olika kliniska symptom. Några exempel är vikttnedgång, anorexi, letargi, respiratoriska svårigheter, neurologiska symptom, och hälla (Maxie Grant, M. & Jubb, K.V.F., 2007).

Vilka organ som drabbas av disseminerat histiocytärt sarkom har även undersökts i fler studier. Moore, P.F. och Rosin, A. (1986) fann att tumörer i lungorna var vanligast, men att de även förekom i mjälte, lymfknutor, benmärg, centrala nervsystemet, hud och subkutant, periartikulärt och artikulärt. I studien av Affolter V. K. och Moore P. F. (2002) var denna tumörform vanligast i mjälte, men förekom även i lever, benmärg, lungor, lymfknutor, subkutant och skelettmuskulatur, njurar, myokardium, munhåla, hjärna, prostata, testiklar och binjuror. Affolter och Moore undersökte även lokaliserat histiocytärt sarkom. De menar denna tumörtyp framförallt hittades subkutant och i skelettmuskulatur, men att den förekom även i mjälte, lever, benmärg, lungor, lymfknutor, mun- och näshåla och hjärna.

Makroskopiska fynd

Makroskopiskt är histiocytära sarkom ofta vita till tanfärgade. De är homogena med en slät snittyta. De förekommer som enskilda tumörer vid lokaliserat histiocytärt sarkom eller spridda i stora delar av kroppen vid disseminerat histiocytärt sarkom (Maxie Grant, M. & Jubb, K.V.F., 2007).

Mikroskopiska fynd och immunohistokemi

Histologiskt ses stora, distinkta, pleomorfa och ofta högt anaplastiska celler. De har stor och atypisk eller vakuloiserad cytoplasma. Multinukleära jätteceller, megalokaryos och celler med märkliga kärnor är vanligt. Många mitoser ses, och det är vanligt att mitoserna är atypiska. Vissa typer av histiocytära sarkom, framför allt periartikulära och subkutana tumörer, kan även ha "spindelceller" med otydliga cellgränser och mindre tydlig pleomorfism. Dessa behöver, i ännu högre grad, diagnosticeras genom immunohistokemi för att skiljas från andra

mjukdelssarkom. Det är vanligt med infiltrat av neutrofiler, lymfocyter och plasmaceller. Infiltreringen kan vara så markant att den döljer den neoplastiska cellpopulationen (Maxie Grant, M. & Jubb, K.V.F., 2007).

I en studie av Affolter, V. K. och Moore, P. F. (2002) fann man att viktiga ytmolekyler för att identifiera histiocytära sarkom var CD1a, CD1b, CD1c, CD18, CD11a, CD11b, CD11c, CD44, CD45, CD50 (ICAM-3), CD54 (ICAM-1) och MHC II. Dessa uttrycktes av majoriteten av tumörcellerna. Vissa av cellerna var även positiva för CD45RA, CD49d och CD90 (Thy-1). Inga av cellerna i studien var positiva för CD3, CD4/CD8, TCR, CD21 eller CD79a.

Behandling och prognos

Det enda sättet att bota denna tumörsjukdom är att avlägsna tumören i ett tidigt stadium. Detta görs på kutana och periartikulära lokaliserade histiocytära sarkom. För disseminerade histiocytära sarkom finns ingen bot, och den genomsnittliga överlevnaden är 5-8 månader efter diagnos (Maxie Grant, M. & Jubb, K.V.F., 2007).

Hematofagocytärt histiocytärt sarkom.

Detta är den enda kända neoplasin som utgår från makrofager. Karaktäristiskt för denna tumörtyp att de tumöromvandlade makrofagerna fagocyterar erythrocyter, vilket leder till en kraftig anemi (Maxie Grant, M. & Jubb, K.V.F., 2007).

Förekomst

Det finns ingen känd ras- eller ålderspredisponering. Hematofagocytärt histiocytärt sarkom kan förekomma samtidigt som histiocytärt sarkom hos vissa individer. Kliniskt liknar sjukdomen immunmedierad hemolytisk anemi, på grund av den kraftiga anemin (Maxie Grant, M. & Jubb, K.V.F., 2007).

Makroskopiska fynd

Drabbade hundar har splenomegali och hepatomegali, samt en snabbt framåtskridande, regenerativ anemi och trombocytopeni. De är ofta ikteriska, med tydlig hyperbillirubinemi, hypoalbuminemi och hypocholesterolemi. Däremot är de negativa på Coomb's test, vilket innebär att ingen IgG-bindning till erythrocyter kan påvisas. Den kliniska bilden är ett resultat av att de neoplastiska makrofagerna fagocyterar erythrocyter (Maxie Grant, M. & Jubb, K.V.F., 2007).

Morfologiskt ses sällan stora noduli eller lesioner, utan sjukdomen karaktäriseras makroskopiskt av splenomegali. Om både splenomegali och små noduli ses består tumören oftast av både neoplastiska makrofager och dendritiska celler. Detta är dock ovanligt (Moore, P.F., Affolter, V.K. & Vernau, W., 2006).

Mikroskopiska fynd och immunohistokemi

De neoplastiska cellerna finns framför allt i mjälte, lever och benmärg. De syns sällan som noduli, vilket gör sjukdomen svår att upptäcka. Mikroskopisk bild i mjälten innefattar neoplastiska celler som ger en diffus förstoring av den röda pulpan. Även lokala ansamlingar av celler kan ses. Ibland trängs den vita pulpan bort helt. Nekrotiska områden kan ses. Det kan också förekomma områden med extramedullär hematopoies. Neoplasin kan metastasera till sinusoider i levern och vaskulaturen i lungorna. Metastaserade celler kan även finnas i benmärgen. De neoplastiska cellerna fagocyterar erythrocyter och andra blodceller och innehåller därför ofta hemosiderin. Cellerna är relativt väldifferentierade och uppvisar låg grad av pleomorfism. Den stora cytoplasman är eosinofil och ofta vakuoliserad. Kärnorna är ofta runda eller ovala, andra former är ovanliga. Mitoser är ovanligt. Den högsta graden av pleomorfism ses i modertumören i mjälten, där anisokaryos, anisocytos, och enstaka multinukleära jätteceller ibland kan ses (Maxie Grant, M. & Jubb, K.V.F., 2007).

Dessa tumörer identifieras immunohistokemiskt främst genom sitt uttryck av CD11d och MHC II. De visar låga eller inga nivåer av CD1 och CD11c, vilka annars är vanliga för histiocytära sarkom (Moore, P.F., Affolter, V.K. & Vernau, W., 2006).

Behandling och prognos

Tumören svarar ofta dåligt på kemoterapi vilket leder till att överlevnaden efter diagnos är kort för de drabbade individerna (Maxie Grant, M. & Jubb, K.V.F., 2007). De hematofagocytära histiocytära sarkomen har den kortaste överlevnadstiden efter diagnos av alla de histiocytära sjukdomarna. Medianen är 4 veckor och medelvärdet är 7 veckor (Moore, P.F., Affolter, V.K. & Vernau, W., 2006).

DISKUSSION

Det finns ett antal histiocytära neoplastiska sjukdomar, med varierande allvarlighetsgrad. Allt från de kutana histiocytomen som sällan orsakar dödsfall (Maxie Grant, M. & Jubb, K.V.F., 2007) till de hematofagocytära histiocytära sarkomen med en medelöverlevnadstid på 7 veckor efter diagnos (Moore, P.F., Affolter, V.K. & Vernau, W., 2006). En möjlig orsak till den stora skillnaden i svårighetsgrad är att sjukdomarna utvecklas ur olika typer av histiocyter.

Det mesta tyder på att de kutana histiocytomen och Langerhans cell-histiocytosen härrör från Langerhans celler. Dels tyder lokaliseringen av tumörerna på att de utgår från celler i huden. Den mikroskopiska bilden stärker misstankarna att det rör sig om dendritiska celler (Maxie Grant, M. & Jubb, K.V.F., 2007). Immunohistokemin bidrar till att visa att de kommer från Langerhans celler. Tumörcellerna uttrycker ytmolekyler som överensstämmer med Langerhans cellers ytmolekyler. De viktigaste är E-cadherin, CD1a, CD11abc, CD45 (Moore, P.F., 2014; Baines, S.J., McInnes, E.F. & McConnell, I., 2008). Kutant histiocytom orsakar

sällan dödsfall. Detta beror på det faktum att tumören i sig inte är invasiv (Taylor, D.O.N.O., Dorn, C.R.R. & Luis, O.H.H., 1969). Jag antar att tumören inte stör hudens normala funktion allt för mycket, och att den därmed inte heller gör så stor skada i kroppen. Hundar med Langerhans cell-histiocytos avlivs oftare då den massiva ulcerationen av de många tumörerna orsakar kraftig inflammation och stort lidande (Maxie Grant, M. & Jubb, K.V.F., 2007).

De histiocytära sarkomen visar tecken på att härröra från dendritiska celler framför allt genom sitt uttryck av ytmolekyler, då den makro- och mikroskopiska bilden är för otydlig för att ge ledtrådar om tumörens ursprung (Maxie Grant, M. & Jubb, K.V.F., 2007). Ytmolekylerna talar dock sitt tydliga språk. Dessa tyder på att cellerna är av dendritiskt ursprung. De viktigaste markörerna är MHC II, CD11c, CD1 och CD45. Avsaknaden av CD79a och CD3 tyder på att de inte är av lymfocytärt ursprung. Avsaknaden av CD11d tyder på att de inte härrör från makrofager. De är troligen inte heller Langerhans celler på grund av avsaknaden av E-cadherin (Affolter, V. K. & Moore, P. F. (2002). Det kvarstår att bestämma undergrupp av dendritiska celler för de histiocytära sarkomen. För att avgöra detta behöver man troligen finna markörer som är specifika för de interstitiella dendritiska cellerna. Det skulle också kunna vara så att histiocytära sarkom har sitt ursprung i lägre differentierade dendritiska celler än de kutana tumörerna. Även detta skulle kräva att man finner någon typ av skillnad i uttrycket av ytmolekyler. Anledningen till den högre malignitet hos de histiocytära sarkomen jämfört med de kutana tumörerna är troligen att dessa uppkommer i mer vitala organ. De har även betydligt högre grad av metastasering (Maxie Grant, M. & Jubb, K.V.F., 2007) vilket gör att kroppens egna immunförsvar inte hinner motverka tumören.

Den tumörtyp med snabbast progression är det hematofagocytära histiocytära sarkomet. Den är lätt att skilja från de övriga histiocytära tumörerna genom den specifika makroskopiska bilden (splenomegali) och den kliniska presentationen (grav anemi). Däremot kan de vara svåra att skilja från icke-neoplastiska sjukdomar. Immunohistokemiskt är de lätta att identifiera med hjälp av påvisandet av CD11d (Moore, P.F., Affolter, V.K. & Vernau, W., 2006). Det är den allvarliga anemin som bidrar mest till att denna sjukdom har en snabb, dödlig utgång.

Det har länge saknats forskning som visar att hundar faktiskt har Langerhans celler i epidermis under normala förhållanden. Olivry, T. *et al.* (1996) kunde visa att det fanns dendritiska celler i epidermis hos hundar med atopisk dermatit. På senare tid har även dendritiska celler kunnat isoleras från hundar med normal hud med hjälp av markören CD1a. Detta tyder alltså på att hundar har Langerhans celler i epidermis, då CD1a är en viktig markör för Langerhans celler (Ito, T. *et al.*, 1999). Jag har dock inte hittat någon information om att Langerhans celler i hud från friska hundar uttrycker E-cadherin. Detta skulle vara

intressant att undersöka då E-cadherin går att påvisa i kutana histiocytom och Langerhans cell-histiocytos hos hund (Baines, S.J., McInnes, E.F. och McConnell, I., 2008).

Det verkar inte råda någon konsensus i forskningen angående CD11b och dess förekomst på olika typer av dendritiska celler. Vissa författare menar att den är en viktig markör för Langerhans celler (Ito, T. *et al.*, 1999), medan andra menar att den kan användas för att identifiera dermala interstitiella dendritiska celler (Ricklin, M., Roosje, E. och Summerfield, P., 2010). Ytterligare andra menar att den inte är användbar för att identifiera dendritiska celler över huvud taget (Van Der Vierens *et al.*, 1995). Det tycks finnas behov av ytterligare forskning för att klargöra förekomst av CD11b hos dendritiska celler. Därefter går det att dra slutsatser om den går att använda som markör eller ej.

Anmärkning beträffande källor

Forskningen inom histiocytära sjukdomar domineras av två författare, Affolter och Moore, som varit delaktiga i merparten av forskningen. Därmed finns risken att sjukdomarna har studerats med ett ensidigt perspektiv.

Det har varit svårt att hitta artiklar om de histiocytära cellerna som utgår från hund. De flesta studier verkar ha gjorts på mus eller människa. Det innebär att det finns en osäkerhet om möjligheterna att överföra slutsatserna i dessa studier på hund.

Slutsats

Skillnaden i malignitet kan sägas bero på att de olika tumörerna har olika cellulärt ursprung. Man tror sig veta att de kutana tumörerna har sitt ursprung i Langerhans celler, att de histiocytära sarkomen utvecklas ur någon typ av dendritiska celler, och att de hematofagocytära histiocytära sarkomen utvecklas ur makrofager. Det behövs mer forskning för att fastställa det exakta ursprunget och på så sätt bättre förstå de histiocytära sarkomen.

Man kan även spekulera i om namnen behöver uppdateras ytterligare. De histiocytära sarkomen skulle kunna kallas dendritisk cellsarkom (dendritic cell sarcoma) och de hematofagocytära histiocytära sarkomen skulle kunna byta namn till makrofagsarkom (macrophage sarcoma). Kutant histiocytom är ett bra namn för en benign tumör, men eventuellt skulle även namnet på Langerhans cell-histiocytos kunna uppdateras till något som för tankarna mot neoplasier.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Affolter, V. K. & Moore, P. F. (2002). Localized and dissiminated histiocytic sarcoma of dendritic cell origin in dogs, *Veterinary Pathology*, 39, s. 74–83
- Bain, C. C. *et al.* (2014). Constant replenishment from circulating monocytes maintains the macrophage pool in the intestine of adult mice. *Nature Immunology*, volume 15, pages 929–937
- Baines, S. J., McInnes, E.F. & McConnell, I. (2008). E-cadherin expression in canine cutaneous histiocytomas. *Veterinary Record*, 162(16), pp. 509–513
- Cline, M.J. (1994). Histiocytes and histiocytosis. *Blood*, 84(9), pp. 2840–2853
- Danilenko, D. M., Rossitto, P. V., Van der Vieren, M., Le Trong, H., McDonough, S. P., Affolter, V. K., Moore, P. F. (1995). A novel canine leukointegrin, alpha d beta 2, is expressed by specific macrophage subpopulations in tissue and a minor CD8+ lymphocyte subpopulation in peripheral blood. *The Journal of Immunology*, 155 (1), 35-44
- Favara, B E *et al.* (1997). Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Medical and Pediatric Oncology*, 29(3), pp. 157–166
- Freudenthal, P.S. & Steinman, R.M. (1990). The Distinct Surface of Human Blood Dendritic Cells, as Observed After an Improved Isolation Method. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(19), pp. 7698–7702.
- Inaba, K., Inaba, M., Deguchi, M., Hagi, K., Yasumizu, R., Ikehara, S., ... Steinman, R. M. (1993). Granulocytes, macrophages, and dendritic cells arise from a common major histocompatibility complex class II-negative progenitor in mouse bone marrow. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(7), 3038–3042.
- Ito, T. *et al.*, (1999). A CD1a+ /CD11c+ subset of human blood dendritic cells is a direct precursor of Langerhans cells. *Journal of Immunology*, 163(3), pp. 1409–1419.
- Larregina, A. *et al.*, (2001). Dermal-resident CD14+ cells differentiate into Langerhans cells. *Nature Immunology*, 2(12), pp. 1151–1158
- Maxie Grant, M. & Jubb, K. V. F. (red.) (2007). *Pathology of Domestic Animals. Vol. 3. 5. ed.* Edinburgh: Elsevier Saunders
- Merad, M., Ginhoux, F. & Collin M. (2008). Origin, homeostasis and function of Langerhans cells and other langerin-expressing dendritic cells. *Nature Reviews Immunology*, 8(12), pp. 935–947
- Moore, P.F. (2014). A Review of Histiocytic Diseases of Dogs and Cats. *Veterinary Pathology*. Vol 51, Issue 1, pp. 167 – 184

- Moore, P.F., Affolter, V.K. & Vernau, W. (2006). Canine Hemophagocytic Histiocytic Sarcoma: A Proliferative Disorder of CD11d+ Macrophages. *Veterinary Pathology*, 43(5), pp. 632–645
- Moore, P.F. & Rosin, A. (1986). Malignant Histiocytosis of Bernese Mountain Dogs. *Veterinary Pathology*, 23(1), pp. 1–10.
- Olivry, T. *et al.* (1996). Langerhans cell hyperplasia and IgE expression in canine atopic dermatitis. *Archives of Dermatological Research*, 288(10), pp. 579–585.
- Peters, S. M. *et al.* (2016). Kinetics of Langerhans cell chimerism in the skin of dogs following 2 Gy TBI allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *BMC Hematology*, 16(1)
- Ricklin, M., Roosje, E. & Summerfield, P. (2010). Characterization of Canine Dendritic Cells in Healthy, Atopic, and Non-allergic Inflamed Skin. *Journal of Clinical Immunology*, 30(6), pp. 845–854
- Steinman, R. M., & Cohn, Z. A. (1973). Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice: I. morphology, quantitation, tissue distribution. *The Journal of Experimental Medicine*, 137(5), 1142–1162.
- Taylor, D.O.N.O., Dorn, C.R.R. & Luis, O.H.H. (1969). Morphologic and Biologic Characteristics of the Canine Cutaneous Histiocytoma. *Cancer Research*, 29(1), pp. 83–92
- Tizard, Ian R. (2012). *Veterinary Immunology: an introduction*. 9. ed. St. Louis, Mo: Saunders Elsevier
- Van Der Vieren *et al.* (1995). A novel leukointegrin, $\alpha\text{d}\beta 2$, binds preferentially to ICAM-3. *Immunity*, 3(6), pp. 683–690.